Revue des Maladies Respiratoires (2015) xxx, xxx—xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « MALADIES PULMONAIRES RARES » / *Coordonnée par D. Montani*

Hémorragie intra-alvéolaire

Alveolar hemorrhage

A. Parrot[a,*,b], **M. Fartoukh**[a,b,c], **J. Cadranel**[a,c]

[a] *Service de réanimation, hôpital Tenon, AP—HP, 75020 Paris, France*
[b] *Centre expert en oncologie thoracique et de compétence en maladies rares, service de pneumologie, hôpital Tenon, AP—HP, 75020 Paris, France*
[c] *Université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 06, France*

Reçu le 13 mars 2014 ; accepté le 6 juin 2014

MOTS CLÉS
Hémorragie intra-alvéolaire ;
Vascularites ;
Capillarite pulmonaire ;
Syndrome de Goodpasture

Résumé L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA), maladie rare, est une urgence thérapeutique car elle peut conduire rapidement vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès. L'hémoptysie associée à une anémie et à des infiltrats pulmonaires suggère le diagnostic d'HIA mais elle peut manquer dans un tiers des cas, y compris chez des patients en détresse respiratoire. Le diagnostic d'HIA repose sur la réalisation d'un lavage broncho-alvéolaire. Les étiologies en sont très nombreuses. Il importera de dépister les HIA d'origine septique, puis de séparer les HIA immunes (les vascularites liées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles [ANCA], les connectivites et le syndrome de Goodpasture) avec la recherche d'auto-anticorps et la réalisation de biopsies au niveau des organes facilement accessibles, des HIA non immunes avec la réalisation d'une échographie cardiaque. La biopsie pulmonaire doit rester exceptionnelle. En cas d'HIA immune inaugurale, un traitement par stéroïdes et cyclophosphamide peut être débuté. Les indications du rituximab commencent à être établies (formes non graves et réfractaires). Le bénéfice des échanges plasmatiques est indiscutable dans le syndrome de Goodpasture. Chez un patient suivi pour une maladie immune susceptible d'engendrer une HIA, on s'efforcera d'écarter une infection dans un premier temps.

* Auteur correspondant. Service de pneumologie et réanimation, hôpital Tenon, AP—HP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France.
Adresse e-mail : antoine.parrot@tnn.aphp.fr (A. Parrot).

http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066
0761-8425/© 2014 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

KEYWORDS
Intra-alveolar hemorrhage;
Vasculitis;
Pulmonary capillaritis;
Goodpasture's syndrome

Summary Alveolar hemorrhage occurs relatively rarely and is a therapeutic emergency because it can quickly lead to acute respiratory failure, which can be fatal. Hemoptysis associated with anemia and pulmonary infiltrates suggest the diagnosis of alveolar hemorrhage, but may be absent in one third of cases including patients in respiratory distress. The diagnosis of alveolar hemorrhage is based on the findings of a bronchoalveolar lavage. The causes are numerous. It is important to identify alveolar hemorrhage due to sepsis, then separate an autoimmune cause (vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody, connective tissue disease and Goodpasture's syndrome) with the search for autoantibodies and biopsies from readily accessible organs, from a non-immune cause, performing echocardiography. Lung biopsy should be necessary only in exceptional cases. If the hemorrhage has an immune cause, treatment with steroids and cyclophosphamide may be started. The indications for treatment with rituximab are beginning to be established (forms that are not severe and refractory forms). The benefit of plasma exchange is unquestionable in Goodpasture's syndrome. In patients with an immune disease that can lead to an alveolar hemorrhage, removing any source of infection is the first priority.

Introduction

L'hémorragie intra-alvéolaire (HIA) est une maladie rare, caractérisée par la présence de sang au niveau de l'acinus pulmonaire, en rapport avec une lésion de la barrière alvéolo-capillaire (excluant une inondation d'origine bronchique), plus rarement de l'artériole pré-capillaire et de la veinule post-capillaire [1—5].

Les mécanismes conduisant à la lésion de la barrière alvéolo-capillaire sont variés, mais restent parfois inconnus. Il peut s'agir d'une agression mécanique secondaire à une élévation brusque de la pression veineuse capillaire (rétrécissement mitral, phéochromocytome), d'une atteinte immunologique et/ou inflammatoire avec la mise en évidence de dépôts de complexes immuns circulants (lupus érythémateux aigu disséminé), de dépôts membranaires alvéolaires d'immunoglobulines (syndrome de Goodpasture), ou de lésions de capillarite pulmonaire (vascularites) [6,7].

Cette diversité physiopathologique justifie une prise en charge diagnostique et thérapeutique particulière. Le pronostic vital peut être parfois engagé. Dans certaines séries, entre 20 et 70 % des malades sont ventilés et 50 et 90 % sont dialysés [7—9]. La mortalité varie quant à elle entre 20 et 100 % [8,10—13], avec une mortalité précoce (15 premiers jours) attribuable d'environ 10 % à l'HIA [14,15]. Pour finir, la qualité de vie de ces patients peut être altérée à distance par la mise en dialyse chronique [16]. La morbimortalité peut être évitée ou limitée par un diagnostic et un traitement précoces, notamment pour les causes immunologiques bénéficiant de l'administration de corticoïdes et de traitements immunosuppresseurs [3,17—20].

La prise en charge de ces patients comporte l'identification de l'HIA, de sa cause et de sa gravité initiale, et la mise en route du traitement. Cette mise au point n'abordera pas le patient immunodéprimé suivi pour une maladie hématologique ou transplanté [3].

Diagnostic positif

Diagnostic clinique

Typiquement, le diagnostic d'HIA est évoqué devant la triade clinique associant hémoptysie, anémie et infiltrats pulmonaires radiologiques, avec un mode d'installation variable (insidieux à brutal). L'hémoptysie est rarement abondante du fait de son caractère distal. Elle peut être associée à une toux ou à une douleur thoracique. L'anémie fréquente, peut-être d'installation rapide avec une perte brutale de 10 à 20 g/L, compte-tenu de la surface alvéolaire au cours des HIA actives. Elle peut être de type ferriprive dans les formes d'installation insidieuses ou en relation avec la maladie inflammatoire causale.

La radiographie pulmonaire varie en fonction du moment où elle est faite par rapport au début de l'hémorragie, et de son intensité. À la phase initiale sont observées des images micronodulaires bilatérales, qui vont souvent confluer et donner des opacités alvéolaires à prédominance périhilaire et péribasale, épargnant les apex et les angles costophréniques [21]. Ces opacités avec le temps laisseront place à des opacités interstitielles (témoignant de la résorption de l'alvéolite hémorragique dans l'interstitium) en principe transitoire (10 jours à 2 semaines) [22]. La tomodensitométrie thoracique (TDM) offre peu d'intérêt à la phase aiguë et n'est envisageable que chez un malade stable. Elle peut montrer des zones de condensations alvéolaires et/ou de verre dépoli bilatérales, diffuses parfois associées à des réticulations donnant un aspect de *crazy paving* [22,23] (Fig. 1).

En réalité, la triade classique — hémoptysie, anémie et infiltrats pulmonaires radiologiques — n'est présente que dans un tiers des cas [24]. Chacun de ces signes peut manquer. L'hémoptysie est absente dans 20 à 30 % des cas, voire plus [3,25,26]. Dans une série de 37 patients avec des critères de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (SDRA) et chez lesquels le diagnostic d'HIA a été porté,

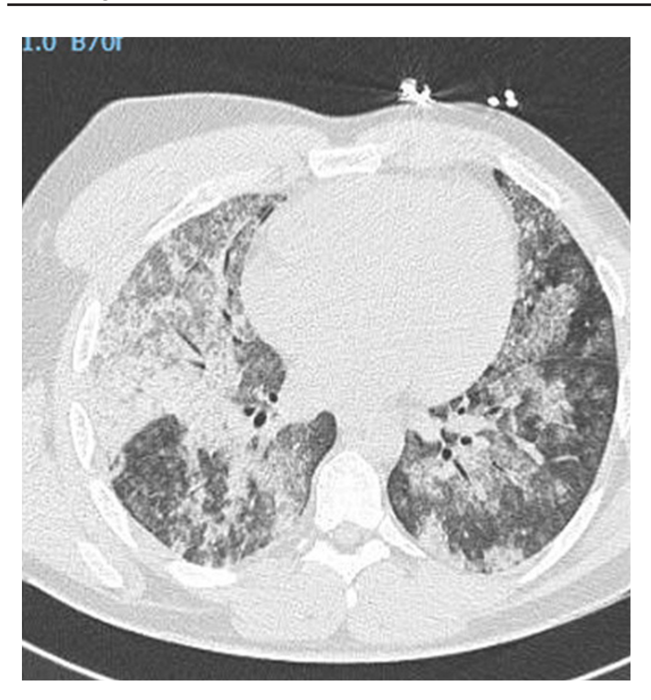


Figure 1. Syndrome de Goodpasture : condensations et aspect en verre dépoli à la tomodensitométrie thoracique.

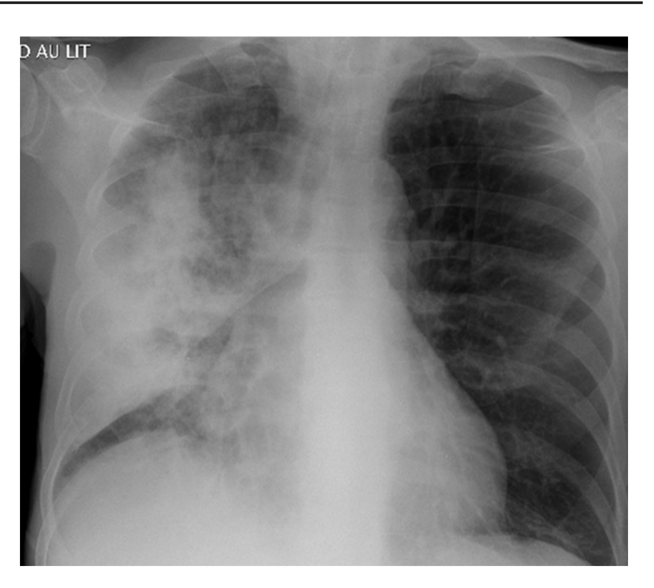


Figure 3. Hémorragie intra-alvéolaire unilatérale révélant une polyangéite microscopique.

l'hémoptysie était absente dans 97 % des cas et le diagnostic n'était généralement pas suspecté avant la réalisation du lavage broncho-alvéolaire (LBA) [26]. Dans 10 % des cas, les infiltrats peuvent être unilatéraux : la radiographie pulmonaire peut être normale (environ 5 %). L'anémie peut également manquer.

En pratique, l'intensité, la répétition dans le temps et l'étiologie du saignement, génèrent d'autres tableaux cliniques, pertinents à connaître car ils doivent faire évoquer une HIA et certaines étiologies [24]. Un premier tableau est celui où le symptôme dominant est l'hémoptysie avec des opacités alvéolaires (Fig. 2). Avant de s'orienter vers un œdème pulmonaire hémorragique ou une origine immune type lupus érythémateux aigu disséminé, l'urgence est de diagnostiquer une HIA d'origine infectieuse [27]. L'origine infectieuse est suspectée lorsque l'installation est extrêmement rapide et que s'y associent un choc, un syndrome grippal et, selon l'étiologie, un syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragie), une éruption cutanée et une atteinte hépatique. Il faut rechercher une grippe éventuellement compliquée d'une surinfection à un staphylocoque producteur de la toxine de Panton-Valentine méticilline sensible ou résistant, une grippe tropicale (dengue hémorragique), une leptospirose, une hantavirose et un paludisme [5]. Un deuxième tableau est celui d'une hémoptysie d'abondance variable mais associée à une radiographie normale ou une opacité en foyer (Fig. 3). Le diagnostic différentiel se posera alors avec une hémoptysie d'origine bronchique. Le TDM est alors d'une grande aide révélant en cas d'hémoptysie d'origine bronchique une cause (DDB, aspergillome...) ou une hypervascularisation systémique bronchique ou non bronchique. Un troisième tableau est celui d'un SDRA avec la constatation d'une chute rapide de l'hémoglobine sans

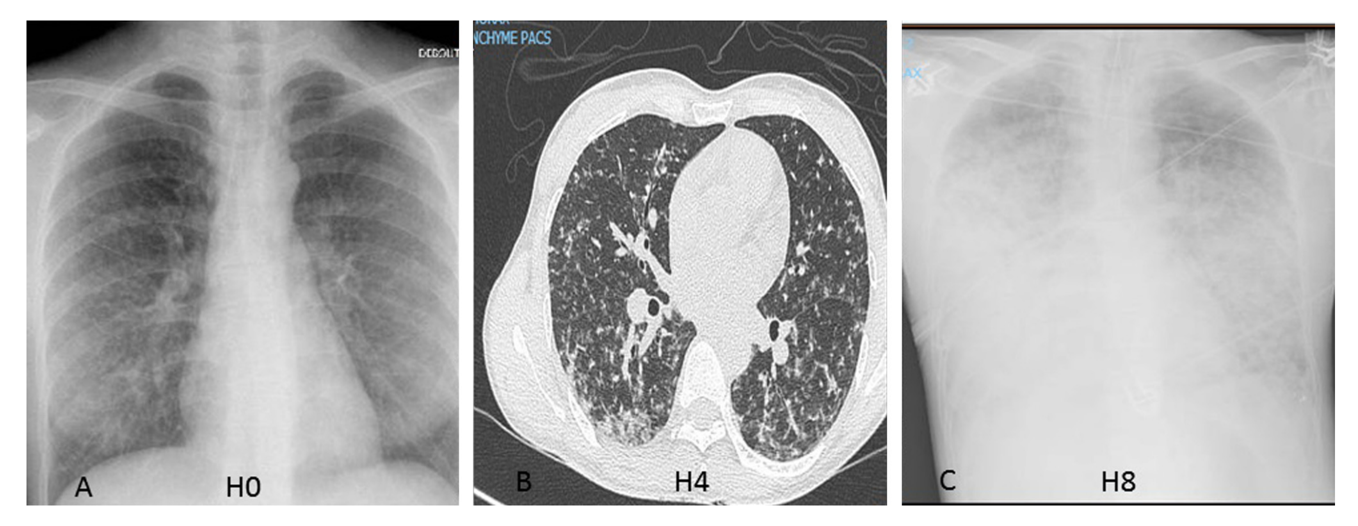


Figure 2. Leptospirose grave. A. Aspect micronodulaire sur la radiographie thoracique initiale. B. Aspect micronodulaire tomodensitométrie thoracique. C. Poumon blanc par inondation alvéolaire avec recours à la ventilation artificielle.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

diagnostic alternatif évident [28,29]. Le LBA redressera le diagnostic en révélant un liquide uniformément rouge.

D'autres présentations sont plus rares mais peuvent évoquer des causes particulières. Des hémoptysies d'abondance variable associées à des opacités nodulaires multiples entourées de verre dépoli au TDM, parfois associées à un épanchement pleural (Fig. 4) font évoquer chez un malade non immunodéprimé un cancer métastatique (môle hydatiforme, cancer du testicule, angiosarcome) [30]. Des hémoptysies minimes répétées associées à des images de pneumopathie infiltrante diffuse à la radiographie pulmonaire et à une anémie microcytaire suggèrent une hémosidérose pulmonaire. La TDM retrouvera des micronodules ou des foyers de verre dépoli centrolobulaires, voire un aspect en rayon de miel et des bronchectasies par traction souvent associées [21,22]. Enfin, des hémoptysies associées à des opacités migratrices ou d'infiltrats à bascules pouvant initialement en imposer pour une hémoptysie d'origine cryptogénique peuvent être dues à une HIA (Fig. 5).

Diagnostic paraclinique

Compte-tenu de la diversité des présentations cliniques, il faut affirmer le diagnostic d'HIA. L'imagerie par résonance magnétique et la mesure de la captation du CO qui est augmentée dans les 48 premières heures, séduisantes du fait de leur innocuité pour confirmer le diagnostic d'HIA, sont peu utiles du fait de manque de disponibilité 24 h sur 24 et parfois de l'impossibilité à déplacer le malade. Ils ne font que retarder les investigations, même si certains y ont recours [1,31—33].

Seule la réalisation d'une endoscopie bronchique permet de confirmer l'HIA [1,3,33,34]. Elle permet d'éliminer une cause locale de saignement et révèle en phase très active des sécrétions sanglantes très aérées diffuses provenant des bronches sous-segmentaires. Le LBA confirmera le diagnostic [3,35—37] avec trois aspects possibles fonction de la chronologie par rapport au début du saignement et de son intensité. En phase très active, le liquide est uniformément hémorragique (2/3 des patients dans notre expérience) ; en phase moins active, le liquide est rosé avec de très nombreuses hématies en cytologie ; enfin, plus à distance (au-delà de 72 heures), le liquide est clair ou grisé avec déjà plus de 20 à 30 % de sidérophages [36] ou un score de Golde (score quantifiant la charge en fer des macrophages grâce à la coloration de Perls qui colore ces derniers dans une gamme de bleu plus ou moins intense) supérieur à 20. Un score de Golde supérieur à 100 témoigne d'une HIA toujours importante ou persistante depuis un certain temps. L'absence de sidérophages ne permet pas d'exclure le diagnostic en phase aiguë, les sidérophages apparaissant avec le temps [38].

La biopsie pulmonaire, même si son rendement est de 100 % quelle que soit la technique utilisée (biopsie pulmonaire à thorax ouvert ou par vidéothoracoscopie) n'a pas d'indication pour confirmer le diagnostic d'HIA. Elle montrerait une alvéolite hémorragique ou sidérophagique confirmant un diagnostic que l'on peut facilement obtenir par le LBA. Quant à la biopsie transbronchique [39], elle est d'une rentabilité diagnostique faible du fait de la petite taille des échantillons, et potentiellement dangereuse car source d'hémorragie ; elle n'a de valeur que si elle montre des sidérophages. En effet, la présence de sang à l'état frais peut être en relation avec la contusion générée par la pince à biopsie [2]. En pratique, le LBA pour le diagnostic d'HIA a supplanté la biopsie pulmonaire. Ainsi dans la série de Lauque et al., le LBA était la seule technique utilisée pour le diagnostic positif d'HIA (27 cas sur 29, les deux patients restant le diagnostic étant porté sur une forte suspicion clinique) [15].

La fréquence de l'HIA au cours des affections causales dépend des critères diagnostiques utilisés (présomption clinique ou LBA) et du lieu de recrutement (médecine interne, néphrologie, pneumologie, réanimation médicale).

- Le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire est évoqué cliniquement devant la triade hémoptysie, anémie et infiltrats pulmonaires radiologiques, de début insidieux à brutal, mais ces anomalies ne sont pas constamment retrouvées.
- Initialement, la radiographie pulmonaire montre des images micronodulaires bilatérales, qui confluent souvent pour donner des opacités alvéolaires à prédominance périhilaire et péribasale, puis évoluent vers des opacités interstitielles.
- Le scanner, peu utile en phase aiguë, montre des zones de condensations alvéolaires et/ou de verre dépoli bilatérales diffuses, avec parfois des réticulations (*crazy paving*).
- Les tableaux cliniques possibles sont :
  - hémoptysie d'installation brutale dans un contexte pseudogrippale avec opacités alvéolaires, devant faire rechercher une hémorragie intra-alvéolaire d'origine infectieuse,
  - hémoptysie d'abondance variable avec radiographie normale ou opacité en foyer, pour laquelle il faudra éliminer une cause bronchique,
  - SDRA avec chute rapide de l'hémoglobine,
  - plus rarement, hémoptysies d'autres types avec des images particulières (nodules, aspect de pneumopathie infiltrante...) faisant évoquer des causes particulières (cancer, hémosiderose...).
- La confirmation diagnostique repose sur l'endoscopie bronchique et le LBA dont l'aspect varie selon l'ancienneté de l'hémorragie intra-alvéolaire. La biopsie pulmonaire n'est pas nécessaire.

Diagnostic étiologique

Les causes des HIA (Tableau 1) sont très nombreuses. La classification idéale des HIA n'existe pas.

Certains fondent leur classification sur les données histologiques, mettant en évidence des lésions de capillarite pulmonaire, du dommage alvéolaire diffus et des lésions aspécifiques (décrite sous le terme de *bland pulmonary hemorrhage* dans la littérature anglo-saxonne) [3,25,40]. La capillarite pulmonaire est définie par des thrombus au sein des capillaires des parois alvéolaires, un caillot appendu à la cloison alvéolaire, une nécrose fibrinoïde de la paroi du capillaire, la présence d'hématies ou d'hémosidérine dans l'interstitium et une infiltration de l'interstitium par de

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

Tableau 1 Étiologies des hémorragies intra-alvéolaires (HIA) (liste non exhaustive).

HIA immunes		
Vascularite des petits vaisseaux		
Maladie à ANCA		
	Polyangéite microscopique	
	Granulomatose avec polyangéite	
	Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA)	
Capillarite pulmonaire		
Vascularite à complexes immuns		
	Maladie avec anticorps anti-GBM	
	Vascularite cryoglobulinémique	
	Vascularite à IgA	
Vascularite des vaisseaux de taille variable		
	Behçet	
Vascularite liée à des maladies systémiques		
	Lupus érythémateux aigu disséminé	
	Polyarthrite rhumatoïde, sclérodermie, myopathie inflammatoires	
Vascularite avec une étiologie probable		
	Hépatite C associée à une cryoglobulinémie	
	Vascularite médicamenteuse	
	Vascularite secondaire à un cancer	
Syndrome des antiphospholipides		
Autres causes		
	Maladie cœliaque	
HIA non immune		
Pathologies cardiovasculaires		
		Rétrécissement mitral, myxome de l'oreillette
		Insuffisance ventriculaire gauche
		Maladie veino-occlusive
Troubles de l'hémostase		
Médicaments/toxiques		
		Anticoagulants, fibrinolytiques
		Propylthiouracile, amiodarone
		Cocaïne, crack
Infections		
		Grippe ± staphylocoque
		Leptospirose
		Dengue, hantavirus
Cancers		
		Choriocarcinome, môle hydatiforme
		Angiosarcome
		Métastases endovasculaires
		Hémangioendothéliome épithélioïde, myélome
Œdème à pression négative		
		Œdème post-extubation
		Convulsions
Autres		
		Embolie graisseuse, embolie de cholestérol
		HIA d'effort de l'athlète
Idiopathique		

ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles ; GBM : membrane basale glomérulaire ; NFS : numération formule sanguine ; TP : temps de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée ; LDH : lactate déshydrogénase ; ECBU : examen cytobactériologique des urines ; ECG : électrocardiogramme ; BNP : peptide natriurétique de type B ; RT-PCR : reverse transcription polymérase chain reaction. Les causes les plus fréquentes sont mentionnées en gras.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

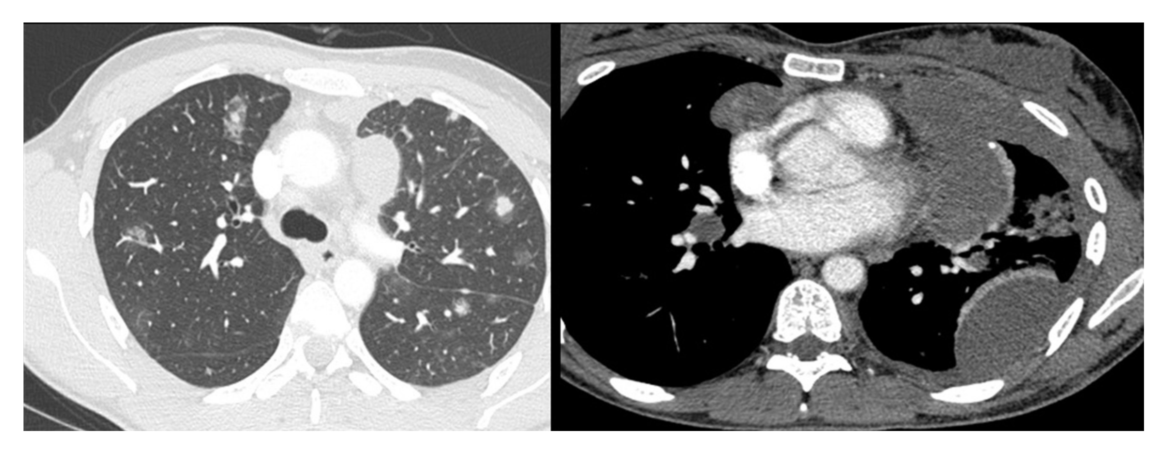


Figure 4. Hémorragie intra-alvéolaire révélant un angiosarcome.

nombreux polynucléaires neutrophiles ou débris de polynucléaires neutrophiles [41].

En pratique, cette classification histologique est peu opérationnelle pour deux raisons. Premièrement, un même aspect histologique peut suggérer des mécanismes d'HIA différents. La capillarite pulmonaire principalement observée au cours des HIA d'origine immunologique (entre 40 et 80 % des cas) est également décrite au cours des HIA liées à des médicaments ou à des pneumonies infectieuses [39,42,43]. Les lésions aspécifiques, plutôt observées au cours des HIA non immunes, sont également rapportées au cours des HIA du lupus érythémateux aigu disséminé (dans près de 70 % des cas) ou du syndrome de Goodpasture [3,44]. Deuxièmement, cette classification histologique nécessite une biopsie qui n'est pas toujours aisée en période hémorragique. Si certains rapportent un rendement de la biopsie transbronchique [39], la taille de l'échantillon est un facteur limitant et l'obtention d'une histologie nécessite le recours à une biopsie pulmonaire obtenue par vidéothoracoscopie dont la morbimortalité n'est pas négligeable. De plus, la détection d'une lésion telle qu'une capillarite pulmonaire est difficile à repérer au sein d'une HIA active. Globalement le rendement de ce type d'examen est faible. Dans une série de 34 patients avec des HIA principalement immunologiques, la biopsie pulmonaire n'avait permis le diagnostic que dans un seul cas confirmant une maladie de Wegener et était associé à une mortalité loin d'être négligeable, près de 20 % [15,42]. Actuellement, le recours à cette biopsie pulmonaire est exceptionnelle [15,24].

En l'état actuel des connaissances, il paraît plus pertinent de séparer les causes pouvant relever d'un traitement par corticoïdes, voire immunosuppresseur, de celles qui ne nécessitent pas de tels traitements. Pour cette raison, compte-tenu des mécanismes, les étiologies peuvent être distinguées en trois groupes :

- le premier groupe correspond aux HIA d'origine immune certaine ;
- le deuxième groupe comprend les HIA d'origine non immune ;
- le troisième groupe correspond aux HIA sans cause apparente (HIA idiopathiques).

Cette distinction peut paraître discutable, dans la mesure où certaines HIA non immunes sont possiblement liées à des mécanismes auto-immuns, telles que les HIA induites par des médicaments [45], certains hydrocarbures [46] ou certaines infections telles que la leptospirose [47]. Cependant, l'intérêt d'une telle classification est double en pratique clinique, permettant, d'une part, une stratégie diagnostique relativement simple et rapide, et, d'autre part, une sélection des patients chez lesquels un traitement par corticoïdes, voire immunosuppresseurs, est bénéfique [34].

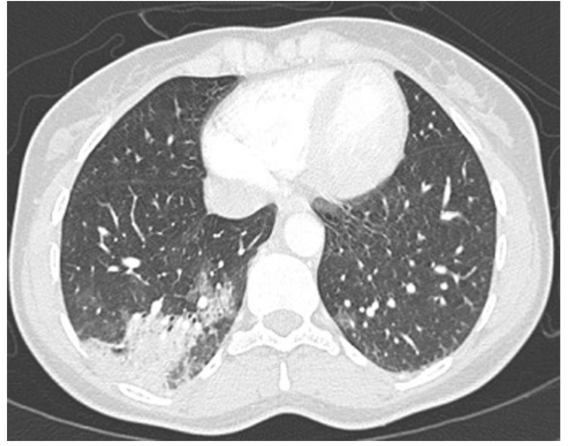



Figure 5. Hémorragie intra-alvéolaire à bascules révélant une polyangéite microscopique.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

Les hémorragies intra-alvéolaires immunes

Si là encore la liste des HIA immunes est longue, en réalité trois causes dominent : les vascularites liées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), les connectivites et le syndrome de Goodpasture. Certaines d'entre elles ont changé de dénomination et on peut les classer selon la nomenclature de Chapel Hill revisitée en 2012 [48].

Les vascularites

Les vascularites représentent la cause la plus fréquente des HIA immunes et sont volontiers associées à des signes extra-pulmonaires. Il s'agit avant tout des vascularites des petits vaisseaux.

Vascularites à ANCA

Les vascularites à ANCA sont des maladies très rares, l'incidence annuelle étant estimée à 1 à 20 cas par million d'habitants, avec les plus fortes incidences pour la polyangéite microscopique et la granulomatose avec polyangéite (anciennement maladie de Wegener) [49]. La fréquence des HIA au cours des vascularites à ANCA varie entre 10 et 45 %, dont un peu moins de 10 % sont des formes graves [9,19,50]. L'HIA est une cause majeure d'hospitalisation et d'admission en réanimation dans les maladies à ANCA [51,52].

La polyangéite microscopique

La polyangéite microscopique est une vascularite nécrosante des petits vaisseaux. En fonction des critères utilisés, l'HIA survient dans 10 % et 30 % des cas [4,15,33,53]. L'âge moyen des patients est de 50 à 60 ans et il n'y a pas de prédominance de sexe [4,15]. La mortalité à un an des polyangéites microscopiques varie de 10 à 30 % [4,17].

À la différence du lupus érythémateux aigu disséminé, l'atteinte pulmonaire est rarement brutale. Il existe le plus souvent une phase prodromique avec une altération de l'état général (3/4 des cas). La polyangéite microscopique avec HIA réalise typiquement un syndrome pneumorénal, avec une hématurie présente dans plus de 90 % des cas [15]. Les autres manifestations sont des manifestations rhumatologiques (arthralgies et myalgies), cutanées (purpura vasculaire, ulcérations nécrosantes), neurologiques (neuropathie multiple) et oculaire [4,53]. Les atteintes ORL (sinusite, épistaxis, surdité, ulcérations buccales) sont plus rares. [15]. L'anémie est constante. En cas d'HIA, les prévalences des atteintes rénales, rhumatologiques, cutanées et neurologiques sont respectivement de 97 %, 52 %, 14 % et 7 % [15]. Dans 90 % des cas, il existe des ANCA, avec une fluorescence cytoplasmique périnucléaire (p-ANCA) dirigés contre la myéloperoxydase (MPO) (ANCA anti-MPO) dans plus de la moitié des cas ; dans un tiers des cas, la fluorescence est diffuse, de type cytoplasmique c-ANCA dirigés contre des antiprotéinases 3 (PR3) (ANCA anti-PR3) [15]. Une ponction-biopsie rénale permettra de confirmer le diagnostic avec une glomérulonéphrite extracapillaire et évaluera le pronostic rénal [54,55]. Environ 5 % des patients avec des p-ANCA ont de manière concomitante des anticorps anti-membrane basale glomérulaires (anti-MBG). Il paraît important de dépister ces patients, car le profil évolutif, au moins sur le plan rénal, est proche de celui des patients ayant un syndrome de Goodpasture, avec un bénéfice possible des échanges plasmatiques [56].

La granulomatose avec polyangéite

La granulomatose avec polyangéite est une vascularite nécrosante atteignant les vaisseaux de petit et moyen calibre, associée à des granulomes à cellules géantes, qui peut atteindre tous les organes. En cas d'HIA, la lésion pulmonaire prédominante est la capillarite pulmonaire, le granulome ou les micro-abcès étant rarement observés [42]. Cependant, l'hémoptysie peut être due à une atteinte bronchique par cette vascularite ou à une atteinte pulmonaire nécrosante [33]. La distinction entre la granulomatose avec polyangéite et la polyangéite microscopique est parfois difficile, d'autant plus que l'on n'a pas recours à la biopsie pour rechercher le granulome. Quoi qu'il en soit, la prise en charge est très similaire. En l'absence de traitement adapté, la mortalité dépasse 80 % à un an [57] versus 10 % chez des patients traités [14,58]. L'HIA est inaugurale dans 10 % des cas [37,39,59] et complique l'évolution dans un tiers des cas. L'âge moyen de survenue est de 50 ans, touchant plutôt des hommes [57]. La granulomatose avec polyangéite et HIA est le plus souvent non limitée au poumon et réalise typiquement un syndrome pneumorénal [57]. L'atteinte rénale quasi-constante (glomérulonéphrite extracapillaire) s'accompagne généralement d'une atteinte de la sphère ORL (rhinite, épistaxis, surdité, atteinte du cartilage) [59]. Les autres atteintes (oculaires, neurologiques, cutanées) sont possibles mais plus rares. L'anémie est souvent présente. L'évolution peut être fulminante. Dans cette forme de granulomatose avec polyangéite active avec HIA, les ANCA sont présents dans 90 % des cas avec une fluorescence cytoplasmique (c-ANCA) et une spécificité de type ANCA anti-PR3 [57,60]. Dans un peu moins de 10 % des cas, il s'agit de p-ANCA. La ponction-biopsie rénale peut montrer une glomérulonéphrite extracapillaire associée à des lésions de vascularite et des granulomes.

La granulomatose éosinophilique avec polyangéite (GEPA) (maladie de Churg et Strauss)

Au cours de cette maladie qui affecte des patients de 50 ans en moyenne, l'HIA est rare avec une fréquence inférieure à 10 % [61,62]. À côté du phénotype classique (asthme, infiltrats labiles à éosinophiles au LBA et hyperéosinophilie sanguine) qui parfois la précède de plusieurs années, il est décrit un phénotype plus rare de type vascularite systémique des petits vaisseaux associant une HIA, une atteinte rénale (glomérulonéphrite extracapillaire avec des croissants), plus rarement une atteinte cutanée (purpura) et neurologique (mononévrite multiple) dans un contexte d'altération de l'état général [63,64]. Dans cette variante phénotypique, l'atteinte cardiaque serait plus rare, les ANCA anti-MPO et le complexe HLA-DRB4 sont plus fréquents [18]. Une HIA peut être en rapport avec une poussée de la maladie mais aussi être un témoin d'un œdème pulmonaire hémorragique sur une atteinte cardiaque liée à la maladie [65].

La capillarite pulmonaire pauci-immune

Il s'agit d'une entité rare récemment décrite, en partie sous-estimée car elle exige la réalisation d'une biopsie pulmonaire pour mettre en évidence des lésions de capillarite pulmonaire [66—68]. À la phase prodromique, il existe souvent une atteinte des voies aériennes supérieures (rhinite,

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

sinusite, otite). L'atteinte pulmonaire est caractérisée par une HIA isolée. Il n'y a, en aucun cas, d'atteinte rénale, cutanée, neurologique, cardiaque ou digestive. L'anémie est modérée. Le bilan immunologique comprenant notamment la recherche d'ANCA est le plus souvent négatif [66,67]. L'atteinte pulmonaire est sévère : parmi les huit patients de l'étude de Jennings et al., six étaient en situation d'insuffisance respiratoire aiguë, nécessitant le recours à la ventilation artificielle dans quatre cas [68]. Le pronostic semble habituellement favorable sous traitement.

Vascularite à complexes immuns

Maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture)

Cette maladie rare (0,5 cas par million d'habitants par an) est caractérisée par la présence d'auto-anticorps circulants dirigés contre des déterminants antigéniques conformationnels du collagène de type IV qui se fixent sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires, sous la forme de dépôts linéaires et continus [49]. Son pronostic est sévère, la mortalité approchant 100 % des cas, en l'absence de traitement adéquat [10]. La maladie de Goodpasture a une distribution bimodale en âge, avec un premier pic vers 20—30 ans et un deuxième pic après 60 ans [69,70]. Il s'agit de patients fumeurs ou exposés à des toxiques inhalés ou à une infection virale. Souvent précédée d'une phase prodromique (fièvre à 38 °C, asthénie, amaigrissement), elle réalise un syndrome pneumorénal dans 80 % des cas [46]. L'hémoptysie est le symptôme inaugural le plus fréquent. L'atteinte rénale se traduit par une hématurie, une protéinurie ou une insuffisance rénale d'aggravation rapide. Chez les patients de plus de 65 ans, l'atteinte pulmonaire est moins fréquente et l'atteinte rénale est moins sévère [71]. Exceptionnellement, l'œil est l'autre organe atteint sous la forme d'hémorragies et d'exsudats. L'anémie est constante. De rares formes pulmonaires isolées sans atteinte rénale ont été décrites [69,72]. Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps anti-MBG circulants par une technique fiable (RIA, Elisa), présents dans 90 % des cas [3,73] ; la recherche par simple immunofluorescence indirecte est insuffisante. La négativité des tests peut être due au fait que tous les anticorps sont fixés sur leur cible ou qu'il s'agisse d'anticorps IgA non détectés par les tests (qui détectent les IgG). En cas de négativité, même si l'atteinte rénale paraît minime, la ponction-biopsie rénale permet de mettre en évidence une glomérulonéphrite extracapillaire nécrosante avec des dépôts linéaires d'immunoglobulines caractéristiques, le long des membranes basales glomérulaires en immunofluorescence. Le diagnostic par la biopsie pulmonaire avec recours à cette technique d'immunofluorescence est possible, mais son rendement est très inconstant. Près de 30 % des patients, avec anticorps anti-MBG présentent des ANCA positifs majoritairement de type anti-MPO, notamment les patients âgés [56,71]. La signification clinique et physiopathologique de cette double positivité est mal connue. Le pronostic sous traitement, actuellement bien codifié, s'est amélioré avec une mortalité inférieure à 30 % à un an et sera d'autant meilleur que le diagnostic est précoce et le mode d'entrée dans la maladie est pulmonaire [69,74]. Le pronostic des patients ayant à la fois des ANCA et des anticorps anti-MBG serait plus péjoratif [56,74,75].

Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde de Henoch-Schönlein)

L'atteinte pulmonaire est rare (< 5 %) mais, lorsqu'elle est présente, elle est dominée par une HIA [76]. Elle survient le plus souvent chez des patients dont la maladie est connue avec une atteinte rénale (90 % des cas), digestive (94 % des cas), cutanée (86 % des cas) et articulaire (73 % des cas). Dans les rares cas où la biopsie pulmonaire est effectuée, on retrouve des dépôts d'IgA dans les parois alvéolaires [76]. L'atteinte rénale est beaucoup plus fréquente et le diagnostic histologique repose sur le diagnostic d'une glomérulonéphrite extracapillaire avec dépôts granuleux d'IgA. La moitié des patients sont ventilés et près de 30 % décèdent.

Cryoglobulinémies

En dehors du cadre de l'hépatite C, les cas sont anecdotiques [77].

Vascularites pouvant atteindre les vaisseaux de taille variable et les gros vaisseaux

Au cours de la maladie de Behçet et de la maladie de Takayasu, l'hémoptysie liée à une capillarite pulmonaire est une cause exceptionnelle d'HIA, voire discutable, car il faudra évoquer avant tout une pathologie des gros vaisseaux (anévrismes, embolies, sténoses) [39,78,79].

Vascularites liées aux maladies systémiques

Le lupus érythémateux aigue disséminé

Parmi les connectivites, le lupus érythémateux aigu disséminé est la principale cause d'HIA. Elle est une manifestation rare avec une fréquence inférieure à 5 % qui survient le plus souvent sur une maladie active. Elle peut être révélatrice de la maladie dans moins de 20 % des cas [13,80]. La prise en charge se fait souvent en unité de soins intensifs, avec deux tiers de patients ventilés [80]. La mortalité est de 50 %, voire davantage en l'absence de traitement adapté [80]. Le pronostic peut être amélioré par un traitement précoce [81]. Elle atteint plutôt les femmes jeunes (30 ans) [81]. L'installation sur le plan respiratoire est habituellement brutale en moins de trois jours. L'hémoptysie est présente dans 25 à 100 % des cas. Dans un tiers des cas, il existe une note pleurale. Dans 30 à 100 % des cas, il existe une atteinte rénale concomitante ; l'anémie est quasi-constante [80]. Les autres manifestations extrapulmonaires, cutanées (alopécie, ulcérations buccales), neurologiques, hématologiques (leucopénie, anémie hémolytique, thrombopénie) ou rhumatologique sont d'autant plus rares ou moins intenses que l'on a affaire à des patients traités par immunosuppresseurs. Biologiquement, il existe une hypocomplémentémie et des facteurs antinucléaires le plus souvent de type anti-ADN natif et/ou anti-Smith. La biopsie pulmonaire est peu utile.

Au cours d'une maladie traitée, l'HIA est souvent associée à une infection évolutive [80]. La récidive est un objet d'inquiétude et peut survenir sans signes annonciateurs, y compris chez des patients a priori correctement pris en charge [82]. Chez ce type de patient, il faudra éliminer un syndrome catastrophique des antiphospholipides dont l'une des composantes peut être une HIA et dont la prise en charge peut possiblement déboucher sur un traitement par anticoagulant [83].

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

Autres connectivites

De rares cas d'HIA ont été décrits au cours de la polyarthrite rhumatoïde, de la sclérodermie et des polymyosites [84—86].

Vascularites probablement secondaires

Elles peuvent être secondaires à un cancer, un médicament ou une infection (virus des hépatites, B, C) [77].

Au cours des vascularites secondaires à une cryoglobulinémie qualifiée de menaçante due au virus de l'hépatite C, l'HIA est décrite dans un peu plus de 7 % des cas, dans une série de 279 patients. Elle en constitue un facteur de mortalité majeure, avec 80 % de décès [87]. L'atteinte pulmonaire est associée à une atteinte rénale, cutanée, articulaire respectivement dans 72 %, 55 % et 16 % des cas. La fièvre n'est présente que dans 28 % des cas. Les taux de C3 et C4 sont abaissés dans 90 % des cas. La ponction-biopsie rénale retrouve une glomérulonéphrite membranoproliférative, des dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément, associés à des thrombus intraluminaux.

Certains traitements (hydralazine, D pénicillamine, allopurinol et surtout le propylthiouracil [PTU]) sont inducteurs de vascularites avec une capillarite pulmonaire et/ou la mise en évidence d'ANCA [45,65,88]. Près de 40 % des patients sous PTU développent des ANCA et 10 % développent une véritable vascularite avec des arthralgies, des myalgies et des signes cutanés, plus rarement un syndrome pneumorénal et une HIA [89]. Sur le plan l'histologique, on peut retrouver une capillarite pulmonaire. Les ANCA sont de type MPO, parfois associés à des ANCA dit atypiques avec d'autres cibles antigéniques (lactoferrine, lyzozyme, élastase...).

Syndrome des antiphospholipides

L'HIA, manifestation rare du syndrome des antiphospholipides, est rarement inaugurale du diagnostic [90]. Elle survient dans deux cadres. Le premier est en rapport avec des thromboses multiples principalement microcirculatoires pouvant toucher de très nombreux organes et conduisant au syndrome catastrophique des antiphospholipides avec une défaillance multiviscérale : atteinte rénale (dans 75 % des cas) avec hypertension artérielle systémique, atteinte cardiaque avec insuffisance cardiaque, atteinte cutanée (livedo) et atteinte neurologique. Sur le plan biologique, il existe le plus souvent une thrombopénie (50 % des cas) et une anémie hémolytique (30 % des cas) avec des schizocytes [83,91]. Le deuxième cadre est en rapport avec une capillarite pulmonaire sans thrombose [90,92], responsable alors d'un tableau d'HIA. Dans les deux cadres, sont retrouvés, à des titres élevés, un anticoagulant circulant lupique, des anticorps anticardiolipines de type IgG (à un moindre degré des IgM) ou des anticorps anti-β2-glycoprotéineI.

Il importe de cerner ces deux cadres, car en cas de capillarite pulmonaire on recommande plutôt de ne pas initier les anticoagulants [92], de traiter par fortes doses de corticoïdes alors que l'on plaiderait plutôt pour les anticoagulants en cas de syndrome catastrophique [93].

Autres maladies immunes

Des cas anecdotiques d'HIA sont décrits au décours de certaines glomérulopathies [94], de microangiopathies thrombotiques et de la maladie cœliaque [95].

Les hémorragies intra-alvéolaires non immunes

Hémorragies intra-alvéolaires d'origine cardiovasculaire

Une HIA peut compliquer une hypertension veineuse pulmonaire secondaire à un rétrécissement mitral dont le diagnostic n'est pas aisé avec un risque de mort subite [96], une dysfonction ventriculaire gauche sévère aussi bien diastolique que systolique [8], caractérisée par une amélioration partielle sous diurétique et une résolution radiologique lente, et parfois favorisée par un traitement anticoagulant. Pour cette raison, nous recommandons de réaliser systématiquement une échographie cardiaque dans le bilan d'une HIA. L'HIA peut parfois s'intégrer dans un tableau d'hypertension artérielle maligne qui, quand elle est associée à un syndrome pneumorénal, en impose pour une vascularite [97,98]. Plus rarement, l'HIA résulte d'une veinoconstriction (phéochromocytome), d'une obstruction des veinules (maladie veino-occlusive) ou d'une sténose des veines pulmonaires après radiofréquence [6,28].

Hémorragies intra-alvéolaires liée à des troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase sont parfois à l'origine d'HIA, en dehors de toute agression alvéolaire [99].

Hémorragies intra-alvéolaires d'origine médicamenteuse et toxique

Les principaux agents responsables sont répertoriés dans le site Pneumotox (http://www.pneumotox.com). Les médicaments les plus souvent incriminés sont l'amiodarone, les anticoagulants, les antiagrégants et les fibrinolytiques [33,100—103]. L'inhalation de certains toxiques, comme la cocaïne et le crack, entraînent la survenue d'HIA [104]. Les silicones employés à visée esthétique chez les transsexuels peuvent s'accompagner d'HIA [105]. À la limite de cette revue, les nouvelles chimiothérapies (gemcitabine), les anticorps monoclonaux et les immunosuppresseurs (sirolimus) sont source d'HIA [33].

Hémorragies intra-alvéolaires par œdème à pression négative

Le tableau est facilement évoqué sur les circonstances de survenue (en postopératoire chez des sujets plutôt jeunes ou après des épisodes convulsifs) [106—109].

Hémorragies intra-alvéolaires d'origine septique

Elles sont à identifier compte-tenu de l'urgence à mettre en route le traitement approprié [5]. Elles sont dominées en Europe par certaines viroses comme la grippe maligne compliquée ou non d'une surinfection à *Staphylococcus aureus* producteur de la toxine de Panton et Valentine [27,110], dans les territoires d'outre-mer par la leptospirose

[23,111,112], en Amérique par les hantaviroses [113] et dans les tropiques par la dengue [5]. À l'heure des voyages, ces maladies surviennent en dehors des zones d'endémie.

Ces HIA septiques sont caractérisées par une première phase pseudogrippale plus ou moins intense après un délai d'incubation variable suivant l'agent responsable (entre 2 jours à 1 mois pour la leptospirose, et de 4 à 10 jours pour la dengue). Ensuite, la deuxième phase varie selon le germe en cause.

Au cours de la leptospirose est observée la triade de Weil avec une atteinte hépatique se traduisant par un ictère, une atteinte rénale et un syndrome hémorragique (épistaxis, pétéchies, hémorragie sous-conjonctivale) [23,114]. Au cours de cette phase peut survenir l'atteinte pulmonaire qui peut être sévère et d'apparition très brutale avec une HIA. Parfois, l'atteinte pulmonaire survient en dehors de toute atteinte hépatique. Le diagnostic repose sur des hémocultures précoces (première semaine) avec un examen direct possible mais peu fiable et une culture positive peu utile car elle est longue et nécessite des milieux spéciaux, une PCR qui se négative après 10 jours, un Elisa qui détecte les IgM ou la technique de référence la technique de microagglutination qui permettra de définir le sérotype. La mortalité peut dépasser 50 % [115].

Pour la dengue à la défervescence thermique est décrit un syndrome de fuite capillaire plus ou moins intense (hypotension, épanchements des séreuses, hémoconcentration), un syndrome abdominal et des signes d'hémorragies avec rarement une HIA. Le diagnostic reposera sur des techniques de PCR, d'Elisa (détection de l'Ag NS1 spécifique de la dengue) pour une détection précoce ou les sérologies classiques pour une détection tardive.

Hémorragies intra-alvéolaires d'origine tumorale

Elles sont dominées par les choriocarcinomes [116,117], les sarcomes [30,118] et plus rarement par les hémangioendothéliomes [119]. À l'exception des choriocarcinomes dont le diagnostic est assuré par un dosage de l'hormone chorionique gonadotrope bêta (βHCG), leur diagnostic nécessite un prélèvement pulmonaire histologique par biopsie pulmonaire à thorax ouvert ou vidéothoracoscopie.

Autres causes

De multiples autres causes [33,103] à l'origine d'HIA sont inventoriées, embolies de cholestérol (le contexte de geste endovasculaire chez un patient athéromateux doit y faire penser) [120] ; après un tremblement de terre [121]...

Les hémorragies intra-alvéolaires idiopathiques

Les HIA idiopathiques constituent un groupe hétérogène, allant de l'hémosidérose idiopathique [122,123], en passant par des formes frustes de maladie systémique à des HIA liées à des causes environnementales (exposition à certaines moisissures domestiques telles que *Stachybotrys chartarum*) [124]. Pour certaines, il existe probablement un mécanisme immunologique à l'origine de l'HIA. Le diagnostic est largement tributaire des investigations effectuées.

En ce qui concerne l'hémosidérose pulmonaire, il s'agit plutôt d'une maladie pédiatrique, source d'HIA répétées conduisant à une anémie microcytaire et à un tableau de fibrose pulmonaire. Le mécanisme est probablement immun, car elle est parfois associée à d'autres manifestations auto-immunes (maladie cœliaque, polyarthrite rhumatoïde, ANCA positifs) et répond à un traitement par corticoïdes [95,125].

- La classification histologique des HIA est en pratique peu utile, car elle n'est pas spécifique et d'interprétation parfois difficile, et la biopsie est un geste invasif grevé d'une mortalité non négligeable.
- Les classifications actuelles se fondent sur la détermination de l'origine de l'HIA selon qu'elle relève ou non d'un traitement par corticoïdes voire immunosuppresseur :
  - HIA d'origine immune certaine,
  - HIA d'origine non immune,
  - HIA sans cause apparente (HIA idiopathiques).
- Trois causes dominent dans les HIA immunes :
  - les vascularites, notamment celles liées aux anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (plus rarement les capillarites pulmonaires),
  - les vascularites avec complexes immuns (syndrome de Goodpasture),
  - les vascularites liées aux maladies systémiques (les connectivites).
- Les HIA non immunes sont les HIA d'origine cardiovasculaire, les HIA liées à des troubles de l'hémostase, les HIA d'origine médicamenteuse et toxique, les HIA par œdème à pression négative, les HIA d'origine septique, les HIA tumorales, etc.

Démarche diagnostique devant une hémorragie intra-alvéolaire

Première situation : patient indemne d'affection responsable d'hémorragie intra-alvéolaire

La multiplicité des causes et la rareté de ce syndrome rendent cette situation complexe et justifie une démarche par étape.

Disposer de données épidémiologiques

Dans une grande étude rétrospective, les HIA étaient d'origine immune dans 35 % des cas, dominées par les vascularites à ANCA (polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite), d'origine cardiaque dans 29 % des cas, et de causes multiples dans 23 % des cas ; elles étaient classées idiopathiques dans 13 % des cas [24]. La répartition des causes d'HIA dépend de la zone géographique ; ainsi à l'île de la Réunion, la première cause d'HIA est la leptospirose. Le nombre d'HIA idiopathique dépend des examens réalisés, mais ce chiffre tend à se réduire.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

Tableau 2 Bilan paraclinique devant une hémorragie intra-alvéolaire.

Bilan initial	Bilan ciblé
NFS, plaquettes, TP, TCA Schizocytes, haptoglobine, bilirubine, LDH Créatinémie, urée, protéinurie, bandelette urinaire, ECBU, cylindres hématiques urinaires	
ECG, BNP, échographie cardiaque	
Hémocultures Examen direct et culture des prélèvements respiratoires	RT-PCR grippe PCR et sérologie leptospirose PCR et sérologie dengue
[5pt] ANCA, anti-MBG (Elisa) C3, C4 Anticorps antinucléaires ± anti-ADN natifs Sérologie d'hépatite C Anticorps antiphospholipides, anticoagulant circulant lupique, anti-β2-glycoprotéineI	Facteur rhumatoïde, anticorps anticitruline Cryoglobulinémie
Autres	Anticorps antigliadine, endomysium et anti-transglutaminase βHCG
Biopsies	Biopsie rénale avec immunofluorescence Biopsies guidées par la clinique (neuromusculaire, ORL, peau, digestive)

βHCG : hormone chorionique gonadotrope bêta ; MBG : membrane basale glomérulaires ; ANCA : anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles.

Effectuer une véritable enquête exhaustive

Cette enquête doit recueillir :

- les circonstances de survenue, par exemple celles évocatrice d'un œdème à pression négative (convulsions, salle de réveil) ;
- le mode d'installation (quelques heures ou plusieurs jours voire semaines) ;
- la notion de séjour récent à l'étranger (notamment en zone tropicale), un contact avec des eaux souillées (baignade en rivière) ou un animal parfois associé à une notion de morsure ;
- la liste des médicaments en cours (notamment anticoagulants) ou des toxiques utilisés ;
- l'existence de prodromes généraux tels qu'une altération de l'état général ou d'un syndrome pseudogrippal ;
- des signes évocateurs d'une atteinte extrapulmonaire, recherchés par l'interrogatoire ou l'examen clinique tels que des signes rhumatologiques (arthralgies, arthrites, myalgies), ORL (rhinite, perforation nasale, sinusite, épistaxis, surdité), oculaires (conjonctivite...), neurologiques (mono/multinévrite), cutanés (purpura, nodules sous-cutanés, livedo...) et surtout de signes rénaux (hématurie, protéinurie, insuffisance rénale rapidement progressive, hypertension artérielle systémique) [24,33,60,126].

Compléter le bilan par des examens parfois complexes

Le bilan biologique est centré sur la fonction rénale, les troubles de la coagulation et la recherche d'auto-anticorps particuliers (Tableau 2). Il doit être étendu aux recherches infectieuses en cas de fièvre associée. L'échographie cardiaque doit être systématique pour l'évaluation de la fonction du ventricule gauche et la détection d'un rétrécissement mitral car l'auscultation peut être faussement rassurante, y compris dans un rétrécissement très serré. En cas de possible HIA immune, même si les examens immunologiques facilitent le diagnostic, la confirmation par une biopsie ciblée par les données précédentes d'un des organes atteints est parfois nécessaire [54]. Ainsi la ponction-biopsie rénale, comprenant une étude histologique et une immunofluorescence, permet le diagnostic de glomérulonéphrite extracapillaire pauci-immune (vascularite à ANCA), à dépôts linéaires évocateurs de syndrome de Goodpasture et à dépôts granuleux (lupus érythémateux aigu disséminé, néphropathie à IgA, cryoglobulinémie). Elle permet aussi d'évaluer le pronostic rénal, en établissant la sévérité des lésions rénales et leur caractère éventuellement réversible. Par contre, l'indication de la biopsie pulmonaire à visée étiologique si possible sous vidéothoracoscopie doit être réservée aux HIA avec lésions extrathoraciques absentes ou non biopsiables et sans stigmate immunologique sérique ; en particulier, si l'on redoute une infection ou une tumeur (par exemple un angiosarcome) ou si l'on envisage un traitement par immunosuppresseur tel que du cyclophosphamide dans le cadre d'une capillarite pulmonaire isolée [3,34]. De plus, elle exige la collaboration d'un anatomopathologiste expert capable par exemple de poser le diagnostic de capillarite pulmonaire et d'angiosarcome [2]. Certains auteurs rapportent un bon rendement de la biopsie transbronchique pour le diagnostic de capillarite pulmonaire [39].

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

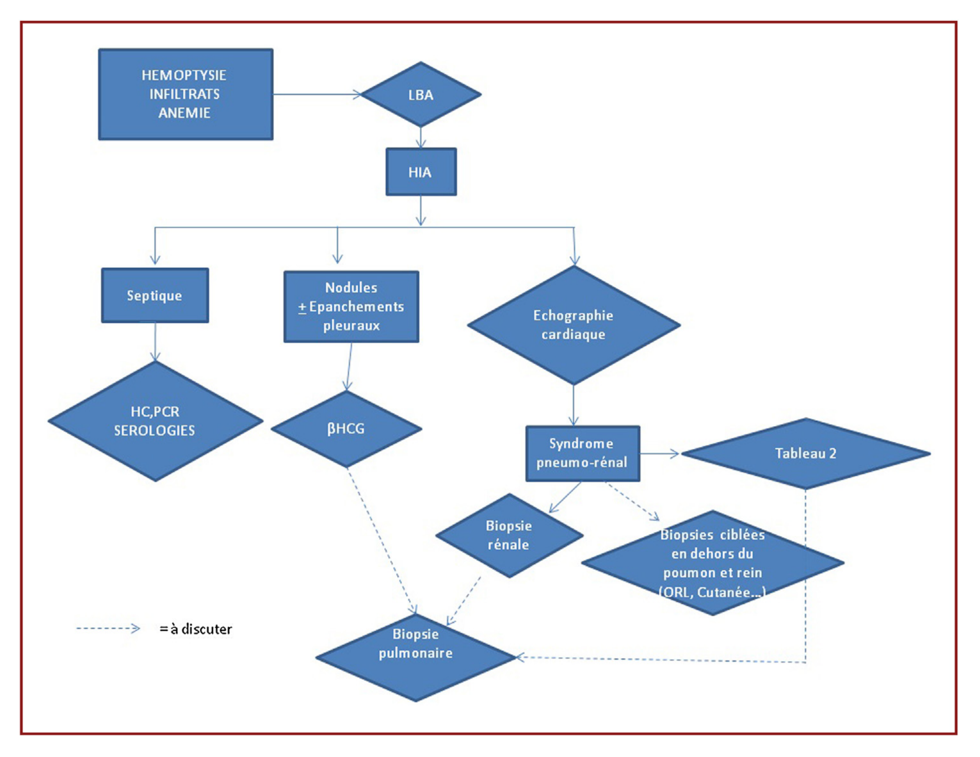


Figure 6. Démarche diagnostique.

Identifier certaines situations permettant de cibler les examens en fonction des données recueillies

Ces situations sont (Fig. 6) :

- les HIA d'origine septique dont nous avons décrit précédemment le tableau clinique justifient de faire pratiquer des hémocultures, des PCR (grippe, leptospirose, dengue, Hantavirus...) et les sérologies correspondantes ;
- les HIA avec des nodules doivent faire évoquer rapidement un choriocarcinome (un simple dosage de βHCG permet le diagnostic) ou un angiosarcome où il faudra discuter sans attendre la biopsie pulmonaire. Plus rarement, dans notre expérience, est discutée une forme nodulaire (plus ou moins excavée) de granulomatose avec polyangéite car l'association concomitante d'une HIA diffuse avec des nodules est très rare. La survenue d'une hémoptysie dans une forme nodulaire est généralement associée à une hémorragie localisée faisant plutôt craindre une hémoptysie d'origine bronchique par hypervascularisation ou une atteinte par nécrose de l'artère pulmonaire ;
- les HIA d'origine immune, car le pronostic vital et rénal sont engagés. Classiquement, elles sont associées dans 60 % à 80 % des cas à un syndrome pneumorénal évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, avec des signes respiratoires remontant à plusieurs jours (exception faite du lupus érythémateux aigu disséminé où le tableau respiratoire peut être extrêmement brutal) [11,24,127]. Le syndrome pneumorénal est caractérisé sur le plan rénal par un des éléments de la triade suivante : protéinurie abondante (mais infranéphrotique habituellement) ou hématurie ou insuffisance rénale rapidement progressive. Le bilan immunologique doit être exhaustif mais la réalisation de certains examens telle qu'une biopsie est parfois difficile pour des raisons de gravité liées à l'état du patient ou des raisons techniques liées à la disponibilité des examens. Néanmoins, il faut s'efforcer de porter le diagnostic sur une combinaison d'éléments cliniques et biologiques. On peut s'aider du score clinicobiologique suivant que nous avons développé et validé sur deux cohortes consécutives : premiers symptômes respiratoires ≥ 11 jours (2 points) ; fatigue ou perte de poids dans le mois précédant l'admission (2 points) ; arthralgie/arthrite (3 points) ; protéinurie ≥ 1 g/L (3 points). Un score ≥ 4 était en faveur du diagnostic d'HIA immune [128,129].

Un syndrome pneumorénal n'est pas pathognomonique d'une origine immune, environ 1/3 des patients ont une cause non immune [20]. Les diagnostics évoqués peuvent être un simple œdème pulmonaire avec une insuffisance rénale, un sepsis grave compliqué d'une nécrose tubulaire.

Deuxième situation : patient connu pour une maladie réputée source d'hémorragie intra-alvéolaire (maladie immunologique essentiellement)

Un traitement immunosuppresseur est souvent en cours. Par conséquent, avant de conclure à une poussée de la maladie, il faut s'acharner à écarter une infection, une surcharge et des effets iatrogènes (surdosage en anticoagulants par exemple) [80,130]. La stratégie diagnostique privilégie une enquête microbiologique exhaustive.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

- La démarche diagnostique des hémorragies intra-alvéolaires varie selon qu'il existe ou non une affection connue possiblement responsable d'un tel syndrome.
- Chez le patient indemne d'affection responsable d'hémorragie intra-alvéolaire, la démarche diagnostique est complexe et doit se référer aux données épidémiologiques : circonstances de survenue, mode d'installation, notion de séjour récent à l'étranger, contact avec des eaux souillées ou avec un animal, prise de médicaments ou de toxiques, existence de prodromes généraux, signes faisant évoquer une atteinte extrapulmonaire, notamment rénale.
- Le bilan complémentaire inclut l'étude de la fonction rénale, la recherche de troubles de la coagulation, d'auto-anticorps, un bilan infectieux en cas de fièvre et la recherche de choriocarcinome ou d'angiosarcome en présence de nodules radiologiques.
- Chez un patient souffrant d'une affection responsable d'hémorragie intra-alvéolaire, il faut éliminer une infection, rechercher une surcharge et des effets iatrogènes.

Pronostic

Il est important de connaître le pronostic à court terme et à long terme des HIA. La mortalité intra-hospitalière est comprise entre 15 et 55 % [8,26,51], mais varie notamment en fonction des causes et de la sévérité du tableau initial. Les causes cardiaques et infectieuses ont plutôt un mauvais pronostic avec une mortalité respective de 30 % et 50 % [24,110]. Les HIA d'origine immune ont un meilleur pronostic avec des mortalités entre 10 et 20 % [19,24,26]. Parmi les maladies immunologiques, certaines ont un excellent pronostic, comme le syndrome de Goodpasture (moins de 20 % de mortalité) [69] alors que d'autres, comme le lupus érythémateux aigu disséminé, sont associées à des taux de mortalité élevés (plus de 30 %) [131]. À plus long terme, dans les HIA immunes, la survie à un an varie entre 50 et 75—85 % voire 100 % [1,8,11,15,58,69,132]. Le pronostic est essentiellement lié à la maladie rénale et à l'âge du patient [1,8]. Les séquelles sont rarement pulmonaires, mais plutôt rénales. Le risque d'évolution vers une pneumopathie interstitielle ou obstructive est rare. Le pronostic rénal dépend de la sévérité initiale de la maladie rénale [133] : un patient dialysé ou avec une importante insuffisance rénale a d'autant plus de probabilité de rester dialysé ou d'être dialysé à long terme [132]. Dans la maladie de Goodpasture, la survie rénale à cinq ans est de 94 % pour une créatininémie au diagnostic < 500 µmol/L, chute à 50 % pour une créatininémie > 500 µmol/L et à 5 % pour les patients dialysés.

Pour repérer les malades à risque de décès hospitalier on dispose des paramètres suivants disponibles dans les 24 premières heures : les scores de gravité de réanimation (IGS II, APACHE II), un taux des LDH supérieur à deux fois la normale, la présence d'un choc ou d'une atteinte rénale sévère [2,8,34]. Dans les vascularites, les scores de sévérité tels que le *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) ou le *Five factor score* (FFS) sont bien validés dans les maladies à ANCA mais moins pertinents pour prédire la mortalité hospitalière en cas d'HIA [52,134]. Ils sont d'excellents scores à long terme et permettent de stratifier l'intensité des traitements [58]. Les facteurs de mauvais pronostic du FFS qui ont permis d'établir ce score sont les suivants : âge > 65 ans ; insuffisance cardiaque ; insuffisance rénale (créatininémie > 150 µmol/L) ; atteinte digestive et absence d'atteinte de la sphère ORL [58]. Dans ce score issu d'une importante cohorte (1108 patients), l'HIA ne fait pas partie des facteurs de mauvais pronostic [19,58]. La question centrale est donc de savoir si l'HIA dans les maladies immunes doit être considérée comme un facteur pronostique de mortalité. Dans les maladies immunes, principalement les maladies à ANCA, la survenue d'une HIA multiplie le risque de décès par 8 dans certaines études [135,136], d'autant plus que le patient est initialement dialysé [16]. Pour d'autres, elle n'influencerait pas la mortalité [19]. Mais dans l'étude de Kostianovsky et al., 80 % des patients ont reçu un traitement majeur (corticoïdes et cyclophosphamide). Récemment dans un sous-groupe de 32 patients présentant une polyangéite microscopique ou une granulomatose avec polyangéite avec une maladie dite réfractaire au traitement d'induction (définie par le décès ou une maladie active), 40 % des patients avaient une HIA. Dans cette étude, l'insuffisance rénale avec une créatinine > 200 µmol/L et l'HIA sont considérées comme un facteur de risque de non-réponse au traitement d'induction et de mortalité [137]. Ces scores de vascularites sous-évaluent le risque de mortalité précoce dans le premier mois par HIA qui peut atteindre 10 % à 36 % des cas [11,15]. En pratique, l'HIA est le plus souvent associée à une atteinte rénale [15] ce qui permet de classer le patient comme sévère. Si ce n'est pas le cas l'analyse du tableau respiratoire (le degré et la vitesse d'installation de la dyspnée, sa gravité et l'importance de l'hémoptysie), doit être prise en compte pour initier un traitement majeur.

Le risque de récidive de l'HIA varie suivant la maladie. Dans le syndrome de Goodpasture il est rare. Par contre dans les vascularites à ANCA il varie entre 40 et 58 % [15,19]. Ce risque de récidive existe également dans une population de patients dialysés avec une maladie à ANCA dans près de 10 % des cas où l'on pourrait être tenté de réduire la durée du traitement immunosuppresseur compte-tenu que la récupération rénale n'est pas envisageable [130].

- La mortalité hospitalière globale des hémorragies intra-alvéolaires est comprise entre 15 et 55 %, mais elle varie en fonction des causes et de la sévérité du tableau initial.
- Les causes cardiaques et infectieuses et l'existence d'une atteinte rénale sont de mauvais pronostic.
- Les hémorragies intra-alvéolaires d'origine immune ont un meilleur pronostic.
- Le risque de décès hospitalier est évalué à partir des scores de gravité de réanimation (IGS II APACHE II), le taux des LDH (> deux fois la normale), la présence d'un choc ou d'une atteinte rénale sévère.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

- Les scores de sévérité comme le *Birmingham vasculitis activity score* ou le *Five factor score* sont d'excellents scores à long terme.
- Le risque de récidive de l'HIA varie suivant la maladie.

Traitement des hémorragies intra-alvéolaires

La prise en charge doit être multidisciplinaire.

Mesures générales

Il importe de correctement définir le lieu de prise en charge initiale, car les patients sont à risque de décéder par inondation alvéolaire. Le traitement symptomatique de l'insuffisance respiratoire aiguë n'a pas de spécificité. Si la ventilation mécanique devient nécessaire, elle devra limiter le barotraumatisme. Dans notre centre, nous avons eu parfois recours aux techniques d'assistance extracorporelle à haut débit, qui peuvent être initiées sans anticoagulation du circuit [102,138,139]. Une antibiothérapie est souvent débutée au cours des HIA d'origine septique. La volémie doit être appréciée régulièrement, toute surcharge étant délétère, notamment en cas d'insuffisance rénale associée. Toute anomalie de l'hémostase peut aggraver la maladie : les traitements antiagrégants ou anticoagulants non indispensables doivent être interrompus. L'efficacité de perfusion de facteur VII activé a été rapportée de façon anecdotique dans les formes graves d'HIA immunes [140—142]. Certains auteurs proposent une administration locale de facteur VII activé par lavage ou nébulisation, diminuant le risque de complication thrombotique [40].

Hémorragies intra-alvéolaires non immunes

Le traitement étiologique des formes non immunes est très varié et dépend de la cause. Il faut noter que dans de nombreux cas celui-ci se résume à l'arrêt du facteur déclenchant (médicament, barotraumatisme, anticoagulant). Le traitement d'une cardiopathie responsable d'une HIA relève du spécialiste. Au cours de la leptospirose, le traitement repose sur la pénicilline ou les céphalosporines de troisième génération. Dans les formes graves, certains ont recours à la desmopressine ou à la corticothérapie dont l'efficacité est controversée [112,143].

Hémorragies intra-alvéolaires immunes

Traitement d'induction

Les objectifs du traitement sont les suivants :
- contrôle rapide de l'HIA ;
- prévention de l'évolution vers des dégâts irréversibles, tels qu'une insuffisance rénale chronique ;
- contrôle de la maladie en évitant un sur-traitement, source de complications infectieuses et tumorales.

Au cours des HIA peu symptomatiques, certains ont eu recours au méthotrexate [1] ; cependant le traitement d'induction le plus souvent proposé comporte une association de corticoïdes et de cyclophosphamide [3,7,15,54,60], malgré l'absence d'étude randomisée disponible. En urgence, seule la corticothérapie permettra le contrôle rapide de l'HIA et limitera l'évolution vers des dégâts irréversibles. Le traitement d'attaque est basé sur une corticothérapie à forte dose, administrée en bolus (15 mg/kg par exemple sans dépasser 1 g, 3 jours de suite) avec un relais à la dose de 1 mg/kg au moins durant la première semaine. Ensuite, les modalités de décroissance des corticoïdes ne sont pas standardisées mais on peut faire appel à ceux proposés par le protocole national de soins des vascularites nécrosantes en 2007 [144]. Le schéma habituellement recommandé pour le cyclophosphamide est le suivant : une administration en bolus de 600 mg/m^2 j0, j14, j28 puis 700 mg/m^2 toutes les trois semaines (sans dépasser 1200 mg) pour trois à six bolus supplémentaires, avec un total maximal de neuf bolus, en adaptant les posologies à l'âge et à la fonction rénale [144]. La voie veineuse est moins toxique que la voie orale. En général, six bolus permettent le contrôle de la maladie. Ce schéma thérapeutique bien codifié dans les maladies à ANCA est utilisé dans le lupus érythémateux aigu disséminé ou le syndrome de Goodpasture [133] ou dans les autres formes graves de vascularites rares [1], à l'exception des cryoglobulinémies graves. Dans le traitement d'induction en première intention pour les maladies à ANCA peut se discuter le rituximab (375 mg/m^2/semaine durant 4 semaines par voie intraveineuse) à la place du cyclophosphamide. L'étude RAVE a montré dans les vascularites à ANCA sa non-infériorité par rapport au cyclophosphamide [50]. Dans cette étude, 27 % des patients avaient une HIA dite modérée. Les recommandations françaises du groupe d'étude en vascularite sont les suivantes pour l'administration du rituximab en première intention :
- il peut être administré dans les formes non graves d'HIA et même recommandé chez les femmes en âge de procréer notamment après 30 ans ;
- il n'est pour l'instant pas indiqué chez les patients de réanimation (patient ventilé ou créatinémie > 350 µmol/L), dans le syndrome de Goodpasture ou la GEPA en l'état actuel des connaissances [145].

On rappellera qu'une infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B sont une contre-indication théorique au rituximab. Seul dans les cryoglobulinémies graves, le cyclophosphamide est abandonné au profit du rituximab [146].

Quant à la place des échanges plasmatiques, le traitement est bien codifié dans le syndrome de Goodpasture (où ils permettent d'éliminer les anticorps qui sont de type IgG source des lésions car leur demi-vie est longue), car ils améliorent la survie globale des patients et rénale [74] associé au cyclophosphamide et aux corticoïdes d'autant plus que le patient n'est pas d'emblée dialysé [132]. Par contre l'indication reste à établir dans les HIA réfractaires aux stéroïdes (c'est-à-dire patient ventilé pour inondation alvéolaire), les vascularites chez des patients dont la créatinémie dépasse 500 µmol/L, le lupus érythémateux aigu disséminé réfractaire et la cryoglobulinémie. Une méta-analyse récente suggère un bénéfice des échanges plasmatiques au cours des vascularites sur le pronostic rénal mais pas sur la survie [147]. En pratique, au cours du syndrome de Goodpasture, les échanges plasmatiques sont

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066

quotidiens durant 14 jours au minimum, jusqu'à négativation du titre des anticorps anti-MBG, à la dose de 50 mL/kg avec un maximum de 4 L/j [133]. Au cours des vascularites à ANCA, la dose est de 60 mL/kg avec un minimum de sept échanges sur 14 jours [54]. Le cyclophosphamide ou le rituximab doivent être administrés après la première séance. Les échanges plasmatiques doivent utiliser des plasmas frais congelés au cours de ces formes hémorragiques.

Enfin, une prévention de la pneumocystose est recommandée par du 400 mg de sulfaméthoxazole et 80 mg de triméthoprime par jour adapté à la fonction rénale.

Traitement d'entretien

Pour les vascularites à ANCA, le traitement d'entretien fera appel à un traitement immunosuppresseur par méthotrexate et surtout par azathioprime qui est plus maniable [148] voire par rituximab. La durée du traitement sera prolongée (18—24 mois).

Au cours du syndrome de Goodpasture, les rechutes sont rares, un traitement immunosuppresseur d'entretien n'est pas indispensable mais il faut insister sur l'arrêt du tabac [133].

Traitement des formes réfractaires

Dans 10 à 25 % des cas, surviennent des formes réfractaires de ces maladies immunes avec HIA. Elles doivent relever d'un centre de compétence où seront discutés le rituximab, le cylcophophamide per os, s'il avait été initialement prescrit par voie veineuse ou d'autres traitements immunosuppresseurs [137,149,150].

Traitement des formes idiopathiques

Une des grandes controverses reste le traitement des formes idiopathiques. Certains auteurs recommandent la prescription d'une corticothérapie, voire d'un traitement immunosuppresseur (notamment d'azathioprine) dans les formes pédiatriques. De notre point de vue, aucun élément physiopathologique ou clinique ne permet de justifier cette prescription chez l'adulte devant un premier épisode d'HIA inexpliquée. En cas de forme récidivante, il peut être discuté au cas par cas, mais uniquement après un bilan étiologique exhaustif et renouvelé (les ANCA notamment peuvent apparaître dans un second temps). Dans ce cas précis (HIA inexpliquées récurrentes chez l'adulte restant sans explication après bilan exhaustif répété), la réalisation d'une biopsie pulmonaire est nécessaire afin d'éliminer une capillarite pulmonaire.

- Les mesures thérapeutiques générales des hémorragies intra-alvéolaires incluent le traitement symptomatique d'une insuffisance respiratoire aiguë, une antibiothérapie pour les étiologies infectieuses, une surveillance de la volémie, de l'hémostase, éventuellement une administration locale de facteur VII activé par lavage ou nébulisation, ou parfois par perfusion.

- Le traitement d'induction des hémorragies intra-alvéolaires immunes a recours le plus souvent à une association de corticoïdes à forte dose (puis décroissance) et de cyclophosphamide ; parfois au rituximab en première intention dans les vascularites à ANCA, mais à éviter en cas d'infection par le VIH ou le virus de l'hépatite B. Dans les cryoglobulinémies graves, le rituximab peut être discuté en place du cyclophosphamide. Dans le syndrome de Goodpasture, les échanges plasmatiques restent indiquées mais l'indication reste à établir dans les hémorragies intra-alvéolaires réfractaires aux stéroïdes, les vascularites quand la créatinémie dépasse 500 µmol/L, le lupus érythémateux aigu disséminé réfractaire et la cryoglobulinémie.
- Un premier épisode d'hémorragie intra-alvéolaire inexpliquée ne nécessite pas de traitement mais, en cas de récidive avec bilan étiologique complet négatif, un traitement se discute au cas par cas et il faut effectuer une biopsie pulmonaire à la recherche d'une capillarite pulmonaire.

Conclusion

Quelle que soit la sévérité apparente de l'HIA, la prise en charge thérapeutique est urgente car elle peut évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès. Les causes sont multiples. Il importera de dépister les HIA d'origine septique puis de séparer les HIA immunes avec la recherche d'auto-anticorps et la réalisation de biopsies au niveau des organes facilement accessibles, des HIA non immunes avec la réalisation d'une échographie cardiaque. La biopsie pulmonaire doit rester exceptionnelle. En cas d'HIA immune inaugurale, un traitement par stéroïdes peut être débuté. Par contre, chez un patient suivi pour une maladie de système susceptible d'engendrer une HIA, on s'efforcera d'écarter une infection dans un premier temps.

POINTS ESSENTIELS

- L'hémorragie intra-alvéolaire est une maladie rare et de pronostic vital, due à une lésion de la barrière alvéolo-capillaire.
- La prise en charge thérapeutique doit être rapide car il y a risque d'insuffisance respiratoire aiguë asphyxiante avec décès.
- La mortalité va de 20 à 100 %.
- Ses causes sont septiques, mécaniques, immunologiques et/ou inflammatoires.
- Le traitement des formes non immunes dépend de la cause alors que le traitement d'induction des formes immunes repose le plus souvent sur les corticoïdes et le cyclophosphamide.
- Dans les cas urgents d'HIA immunologiques, les corticoïdes permettent un contrôle rapide de l'hémorragie intra-alvéolaire et minimisent l'apparition de dégâts irréversibles.

Pour citer cet article : Parrot A, et al. Hémorragie intra-alvéolaire. Revue des Maladies Respiratoires (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.11.066